

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LA
FUNCIÓN TIROIDEA POSTERIOR
TRATAMIENTO CON I131**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ENDOCRINOLOGO
PRESENTA
DRA. MARIA GUADALUPE VELAZQUEZ BARCENA**

**TUTOR DE TESIS:
DR. VALENTIN SANCHEZ PEDRAZA**

MEXICO, DF

AGOSTO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Valentín Sánchez por su apoyo y dedicación en mi enseñanza.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	2
INTRODUCCIÓN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
MARCO TEORICO	4
OBJETIVOS	13
HIPOTESIS	14
JUSTIFICACION	14
METODOLOGIA	15
RESULTADOS	17
DISCUSION Y CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFIA	22

INTRODUCCIÓN

Epidemiología

La enfermedad de Graves, también conocida como enfermedad de Basedow (Karl A. Von Basedow, 1799-1854) en Europa o de Parry (Caleb H. Parry, 1755-1822) constituye por su frecuencia la entidad más importante entre las que producen hipertiroidismo. Se trata de una enfermedad autoinmunitaria multisistémica que puede asociar al hipertiroidismo y al aumento del tamaño tiroideo, la oftalmopatía infiltrativa y/o el mixedema pretibial. Su incidencia es difícil de establecer: En uno de los primeros estudios, realizado en Minesota, la incidencia fue de 0,3 casos por cada mil habitantes y año. Posteriormente, el estudio realizado en Wickham, al noroeste de Inglaterra, estimó la incidencia de tirotoxicosis en 1 o 2 casos por mil habitantes y año, mucho más alta de lo previamente reconocida, del 2,7% en mujeres y del 0,2% en hombres.

La enfermedad de Graves está difundida por todas las áreas geográficas y puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente en la tercera y cuarta década de la vida. La incidencia con relación al sexo varía con la edad de tal manera que antes de los 8 años es tan frecuente en las niñas como en los niños, hasta los 45 años la relación es de 7/1 a favor de la mujer y a partir de los 45 años la relación es sólo de 3/1 a favor de la mujer.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cual es la evolución de la función tiroidea post intervención terapéutica con dosis altas de I 131 en enfermedad de Graves.

MARCO TEORICO

Patogenia

El descubrimiento en 1956 por Adams y Purves de que el factor responsable de la hiperfunción tiroidea de la enfermedad de Graves se trataba de una inmunoglobulina constituyó el primer capítulo en la descripción de las enfermedades por anticuerpos antirreceptor, en este caso contra el de la TSH (TRAb, del inglés thyroid receptor antibodies, inicialmente llamado LATS de long-acting thyroid stimulator porque al ser una inmunoglobulina se metaboliza más lentamente que la TSH, con una vida media aproximada de 7,5 h frente a los 30 minutos de la TSH).

Las hipótesis patogenéticas sobre la autoinmunidad organoespecífica en la enfermedad

De Graves han ido evolucionando a medida que se ha conocido mejor el sistema inmunitario:

La primera teoría se basaba en la selección clonal de Burnett: durante el período de vida fetal se establece un estado de tolerancia hacia los antígenos propios por destrucción o anulación funcional de las clonas de linfocitos autorreactivos (clonas prohibidas).

Explica la aparición de autoinmunidad como consecuencia de mutaciones somáticas de los linfocitos que provocarían una respuesta monoclonal u oligoclonal, pero es policlonal.

Posteriormente se propuso que la respuesta autoinmunitaria organoespecífica sería la consecuencia de la sensibilización del sistema inmune durante la vida adulta a antígenos que durante la vida fetal habían permanecido físicamente separados del sistema inmune y, por tanto, no se había establecido un sistema de tolerancia efectiva (antígeno secuestrado).

La hipótesis más reciente sobre el origen de la autoinmunidad organoespecífica, descrita por Doherty y Zinkernagel en 1974, propone

la teoría de la presentación basada en la restricción genética, que establece que la molécula CD4 característica de las células T helper reconoce los antígenos sobre las membranas de las células presentadoras (células dendríticas y macrófagos) uniéndose a pequeños péptidos de la porción no variable de las moléculas HLA de clase II. Como las células somáticas, entre las que se incluyen las endocrinas, carecen de antígenos HLA de clase II en su membrana, no serían reconocidas por los linfocitos. El descubrimiento de que las células tiroideas bajo estímulo apropiado tenían la capacidad de expresar antígenos de clase II y que en las glándulas afectas de tiroidopatías autoinmunitarias las células foliculares expresaban intensamente antígenos de clase II sugirió una nueva hipótesis. Ésta propone que durante el mecanismo inflamatorio no específico se generarían linfocinas (como el interferón γ , la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral α) capaces de inducir la expresión de clase II en los tiroidocitos y por tanto la capacidad para presentar sus autoantígenos, como el receptor de la TSH, a los linfocitos T autorreactivos. El hecho de que la respuesta autoinmunitaria venga dirigida desde la propia célula diana explicaría que la respuesta autoinmunitaria vaya dirigida contra múltiples autoantígenos presentes en la membrana de estas células. Resulta además compatible con la predisposición genética observada y conferida por determinados haplotipos HLA de clase II, como las moléculas de DR3, de manera que el haplotipo HLA codifica la activación de diferentes subpoblaciones de linfocitos T para el mismo antígeno. En la última década se ha demostrado como los fármacos antitiroideos inhiben la expresión HLA de clase II in Vitro.

Como en la mayoría de enfermedades autoinmunitarias, no se ha podido detectar un agente causal o desencadenante y se acepta que existen una serie de factores ambientales que inciden sobre un sistema inmune predispuesto. El componente genético resulta evidente desde el punto de vista clínico, ya que no es raro observar varios casos de tiroidopatías autoinmunitarias en una familia o la asociación en el mismo individuo o dentro de la familia de otras

enfermedades autoinmunitarias. En estudios de gemelos se ha demostrado que existe una tasa de concordancia en monocigóticos del 50% frente al 9% de los dicigóticos, y a nivel serológico se detectan anticuerpos antitiroideos hasta en un 50% de los hermanos de los pacientes con tiroidopatías autoinmunitarias.

Tras la estabilización de las campañas de yodación, aumenta la frecuencia de enfermedad de Graves, ya que durante la suplementación aumenta la incidencia de hipertiroidismo por bocio nodular tóxico que hasta el momento no podía manifestarse por falta de sustrato. El mecanismo por el cual el yodo influye no es bien conocido, pero la hipótesis de que las formas más yodadas de tiroglobulina resultan más inmunogénicas para los individuos predispuestos. De hecho, la yodación produce un aumento de prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina junto con un aumento de la incidencia de enfermedad de Graves.

2. Determinados sucesos adversos pueden preceder el inicio de la enfermedad de Graves, apoyando la posibilidad del rol del estrés como factor desencadenante de la enfermedad a través de la vía neuroendocrina, todavía no aclarada.

3. Fumar también se asocia a un riesgo mayor de hipertiroidismo por enfermedad de Graves, especialmente el desarrollo de la oftalmopatía.

4. El rol de los agentes infecciosos en individuos genéticamente predispuestos puede inducir reacciones cruzadas de anticuerpos o una activación policlonal. Pacientes infectados por *Yersinia enterocolítica* desarrollan anticuerpos antitiroideos. Por otra parte, se ha comprobado una frecuencia elevada de anticuerpos anti *Yersinia enterocolítica* serotipo 3 en pacientes con enfermedad de Graves. En este contexto se ha demostrado que la *Yersinia enterocolítica* posee un lugar específico y saturable para la unión de TSH.

5. En pacientes con SIDA bajo tratamiento activo antirretroviral y con hepatitis crónica C tratados con interferón alfa se asocia la aparición de

enfermedad tiroidea autoinmunitaria, entre ellas la enfermedad de Graves, probablemente por el aumento en número o cambios en la función de los linfocitos helper (CD4).

Tratamiento farmacológico

Los bloqueantes β adrenérgicos deben utilizarse como tratamiento sintomático del componente adrenérgico de la tirotoxicosis y siempre como coadyuvantes porque no inducen eutiroidismo. Tienen la ventaja de que su acción es rápida, por tanto resultan útiles durante el período de espera de la respuesta a los agentes antitiroideos convencionales o al tratamiento con I131o para la preparación del tratamiento quirúrgico.

Han demostrado su eficacia el propranolol (bloqueante β_1 y β_2) a dosis entre 40 y 80 mg/6-8h, el nadolol (bloqueante β_1 y β_2) a dosis de 80 mg/día o el atenolol (bloqueante β_1 cardioselectivo) a dosis entre 50 y 100 mg/día en dosis única.

El yoduro inhibe de manera inmediata la actividad del tiroides, reduciendo la

vascularización y el tamaño del tiroides porque interfiere en la captación activa de su propio ión, la formación de yodotirosina y yodotironina (efecto de Wolf-Chaikoff), los mecanismos de endocitosis de coloide y de liberación de hormonas. Éste último mecanismo es el responsable de su acción inmediata.

La dexametasona produce un alivio rápido de la crisis tiroidea a dosis de 2mg/6h, inhibiendo la secreción glandular de T4 y su conversión en T3.

Por tanto, la administración conjunta de dexametasona, yoduros y propiltiouracilo en una tirotoxicosis grave consigue una reducción muy rápida de la T3 plasmática, normalizándola en 24-48h.

Otros fármacos como el tiocianato, carbonato de litio, perclorato o amiodarona no deben utilizarse, bien por la variabilidad de respuesta o por sus efectos secundarios.

Los derivados del tiouracilo o tionamidas son un grupo de fármacos utilizados como antitiroideos desde 1943. En 1941 dos grupos de investigación independientes de Baltimore observaron el efecto bociógeno de la sulfoguanidina y feniltiocarbamida en animales. Su derivado el tiouracilo fue el primer fármaco utilizado como antitiroideo, término introducido por Astwood, pero la alta incidencia de efectos secundarios, especialmente agranulocitosis en cerca del 3%, hizo que se abandonara. En 1946 se introdujo el propiltiouracilo con mayor potencia antitiroidea y menos efectos secundarios. Varios años después se introdujeron compuestos naturales y sintéticos como el carbimazol y su metabolito activo el metimazol, más potentes que el propiltiouracilo.

Los tioderivados se concentran en la glándula tiroidea minutos después de su administración inhibiendo la síntesis de hormonas tiroideas mediante la acción del grupo activo tiocarbamida: inhiben la organificación del yodo, o sea, su oxidación inicial y unión a los radicales tirosil de la tiroglobulina para formar monoyodotirosina y diyodotirosina, inhibiendo además su acoplamiento para formar T4 y T3.. El propiltiouracilo además disminuye la conversión periférica de T4 a T3, produciendo una mejoría sintomática más rápida. Aunque la vida media del propiltiouracilo es de 75 minutos y la del metimazol de 6 a 8h, 100 mg de propiltiouracilo inhiben el 60% de la síntesis durante 7 horas, mientras que 10 mg de metimazol inhiben el 90% de la síntesis hasta 40 horas, por lo que la duración de la acción no guarda relación con el curso de sus concentraciones plasmáticas. En consecuencia, el propiltiouracilo debe administrarse tres veces al día, mientras que basta una sola dosis diaria de metimazol, lo que facilita el cumplimiento terapéutico. En la práctica el carbimazol y el metimazol ofrecen la ventaja de necesitar menos pastillas e incluso administrarse en una dosis única diaria, inicialmente en pacientes con hipertiroidismo leve o posteriormente en el mantenimiento del resto.

Así pues, los antitiroideos ejercen un bloqueo químico de la síntesis hormonal que sólo se mantiene durante la administración del fármaco. Pero

además, en los últimos años se les atribuye una acción inmunosupresora que facilita la remisión de una enfermedad de patogenia autoinmunitaria como es la enfermedad de Graves, aunque el mecanismo exacto es desconocido. Las evidencias hasta el momento actual son:

1. El tratamiento antitiroideo produce una reducción rápida de las concentraciones de TRAb que se traduce en un descenso de la infiltración linfocitaria de la pieza de tiroides. De hecho, el tratamiento farmacológico antitiroideo produce una reducción rápida de los niveles altos de linfocitos T activados que se encuentran en la circulación de los enfermos con hipertiroidismo por enfermedad de Graves y una elevación rápida y transitoria de los linfocitos T supresores.
2. Demostración de la inhibición de la expresión de HLA-DR en los tiroidocitos de pacientes con enfermedad de Graves que controlan el hipertiroidismo con tratamiento antitiroideo o que permanecen en remisión.
3. Por último, el tratamiento antitiroideo se relaciona con la inducción de la expresión de FasL (Fas ligand). FasL es una proteína transmembrana de la familia del factor de necrosis tumoral que induce apoptosis al unirse y activar el receptor Fas. FasL dando un estado inmunológico privilegiado de estos órganos induciendo apoptosis de los linfocitos infiltrantes. También se expresa en una gran variedad de tumores que explicaría que evadan el ataque inmunitario.

FasL se expresa en las células foliculares de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto, carcinomas tiroideos y enfermedad de Graves.

La leucopenia es el principal efecto secundario de los antitiroideos, transitoria y leve entre el 10 y 12% de pacientes adultos y hasta un 25% de niños y no obliga a suspender el tratamiento. La agranulocitosis se observa en menos del 0,5% y puede ser repentina y desarrollarse durante los tres primeros meses de tratamiento, especialmente en pacientes mayores de 40 años y con dosis altas (más de 40 mg/día de metimazol, ya que no se ha asociado a un mayor riesgo dosis dependiente con el propiltiouracilo). El tratamiento de la

agranulocitosis consiste en retirar el fármaco antitiroideo, sin sustituirlo por otro fármaco de la misma familia porque existe sensibilidad cruzada, y antibióticoterapia de amplio espectro; el tratamiento con factor estimulante de las colonias de granulocitos no ha demostrado beneficio.

También se ha descrito hepatitis tóxica asociada al tratamiento con propiltiouracilo y colostásica asociada al metimazol, fiebre medicamentosa, artralgias, síndrome lupus-like y excepcionalmente anemia aplásica, trombocitopenia, síndrome nefrótico e incluso aparición espontánea de anticuerpos antiinsulina y antiglucagón en asociación con el uso de metimazol.

Los estudios se centran actualmente en identificar factores pronósticos de la remisión bajo tratamiento con antitiroideos para definir mejor su indicación. Los factores pronósticos de recidiva al tratamiento antitiroideo descritos hasta la actualidad son:

1. Clínicos: enfermedad grave, bocio grande, tirotoxicosis por T3, presencia de oftalmopatía y hábito tabáquico.
2. Incremento de la ingesta dietética de yodo
3. Normalización de la relación T4/T3 tras el tratamiento.
4. Concentración de tiroglobulina. La tiroglobulina es liberada por el tiroides en condiciones fisiológicas y patológicas, y se estimula tanto por TSH como por TRAb. Se postula su utilidad en pacientes con anticuerpos antitiroglobulina negativos como un indicador de la estimulación tiroidea porque su concentración es más elevada en pacientes que recurren al abandonar el tratamiento a pesar de que TRAb sea indetectable y la TSH normal.
5. Mayor frecuencia de positividad de HLA-B8 y HLA-DR3.
6. Persistencia de valores elevados de IgE. El 40% de los enfermos con enfermedad de Graves tienen concentraciones séricas de IgE elevadas, comparables a los pacientes con asma (70%).

Radioyodo

Hertz y Roberts describieron en 1946 el uso del radioyodo para el tratamiento del hipertiroidismo. De hecho las captaciones tiroideas con radioyodo fueron el primer procedimiento diagnóstico de medicina nuclear. El radionúclido empleado actualmente es el I131 Su vida media es de 8 días y el pico máximo de energía de 364 Kev, resultando 100 veces más potente en la radiación tiroidea por μCi administrado y más barato que el I123 (vida media de 13 horas y ausencia de radiación beta).

La energía emitida por el I131 alcanza una distancia superior a 2000 micrones, de manera que cuando se concentra en el tiroides la emisión beta supera a la propia célula folicular (10-15 micrones) y al diámetro de la mayoría de los folículos (200-400 micrones). El I125 con una vida media de 60 días es un radionúclido de baja energía que sólo alcanza una distancia de radiación de un micrón, por lo que produce una intensa radiación en el margen apical de la célula folicular. Mientras que el I131 produce una radiación uniforme de toda la glándula tiroidea, núcleo y citoplasma, con el I125 la radiación recibida por el núcleo celular es considerablemente inferior. Sin embargo, a la dosis de I125 necesaria para disminuir la incidencia de hipotiroidismo respecto al I131 (600 $\mu\text{Ci/g}$ de I125 provocaban una incidencia de hipotiroidismo de 1,3% a 2,9%/año respecto al 2% a 4,5%/año provocada por I131) la tasa de fallo del tratamiento era inaceptable (superior al 40%) y era sólo una cuestión de más tiempo desarrollar el hipotiroidismo permanente, por lo que su práctica se abandonó definitivamente. Aunque hace casi 70 años que se utiliza el I131 para el tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves no existe un consenso sobre el protocolo a utilizar porque existe una relación inversa entre la incidencia de hipotiroidismo permanente y la persistencia de hipertiroidismo. El objetivo del tratamiento con I131 puede ser ablativo (conseguir un rápido hipotiroidismo sin fallo del tratamiento) o restablecer el eutiroidismo. Con el tratamiento ablativo con I131 se consigue un rápido control del hipertiroidismo, asumiendo una incidencia alta de hipotiroidismo y minimizando la necesidad de

retratamiento. Los protocolos empleados son a dosis fijas altas de I131 o corregidas según el tamaño tiroideo para asegurar la recepción de una dosis ablativa. Los protocolos utilizados con la intención de restablecer el eutiroidismo son a dosis bajas fijas o calculadas de I131. Con dosis bajas fijas de I131 se minimiza la incidencia de hipotiroidismo y el coste a cambio de un retratamiento mayor por persistencia del hipertiroidismo, motivo por el cual puede ajustarse según el volumen tiroideo. Con el cálculo de la dosis de I131 se pretende minimizar la incidencia de hipotiroidismo evitando el fallo del tratamiento a cambio de aumentar el coste. El ajuste de la dosis depende del tamaño del tiroides, de la dosis de $\mu\text{Ci/g}$ de tiroides a administrar y de la cinética del I131

Sobre la carcinogénesis tiroidea no sólo se ha demostrado que no hay una incidencia ni mortalidad superiores por cáncer de tiroides después del tratamiento con I 131 del hipertiroidismo, si no que son inferiores respecto a los enfermos tratados con cirugía, sugiriendo que los carcinomas tiroideos que aparecen después del tratamiento con I131 de la enfermedad de Graves tienen un fenotipo menos agresivo.

La elección del tratamiento depende de una multiplicidad de consideraciones clínicas (costos, resultados, efectos secundarios y contraindicaciones

Idealmente las mujeres con hipertiroidismo por enfermedad de Graves deben evitar el embarazo hasta que estén adecuadamente tratadas porque presentan una frecuencia de abortos mayor.

La gestación es una contraindicación absoluta del tratamiento con I 131, porque el feto es expuesto a la radiación por la migración transplacentaria del I131, y también por el paso del isótopo por la circulación materna y los sistemas excretores. La administración de menos de 15 mCi de radioyodo antes de la décima semana de gestación no compromete la función tiroidea fetal y la radiación corporal total no se considera suficiente para poner fin a la gestación. La administración de radioyodo a partir de las 10 o 12 semanas de gestación provoca la destrucción tiroidea y a menudo hipotiroidismo neonatal.

La aparición o progresión de la oftalmopatía tras el tratamiento con I131 puede ser el resultado de la liberación de autoantígenos tiroideos producida por la lesión de la radiación, y el riesgo aumenta en fumadores, pacientes con oftalmopatía previa y con altas concentraciones de TSH o de TSAb. Si la oftalmopatía es activa y grave debe descartarse el tratamiento con I131, en caso contrario puede reducirse el riesgo asociando glucocorticoides al tratamiento con I131.

El I131 es el tratamiento de elección ante la recidiva después del tratamiento con tioderivados del brote inicial o con tiroidectomía subtotal, con el objetivo de restaurar el eutiroidismo en el 93% y el 74% asocian antitiroideos tanto antes como después del I131.

OBJETIVOS

Objetivo Principal.

Evaluar la eficacia del tratamiento con I 131 a dosis alta, en la enfermedad de Graves, se pretende estudiar la evolución de la función tiroidea posterior al I 131 a corto y largo plazo:

1. Determinar la frecuencia de hipotiroidismo: porcentaje de pacientes que presentaron hipotiroidismo postratamiento
2. Evaluar la tasa de recidiva a corto plazo.
- 4.- Evaluar fallo del tratamiento

JUSTIFICACION

El 131I ha demostrado ser la terapéutica más eficaz en el tratamiento del bocio tóxico difuso (BTD). Pues aunque no actúa sobre la etiología de la enfermedad, al eliminar las células productoras de tiroxina (T4) y triyodotiroxina (T3) suprime las manifestaciones clínicas de esta. Los resultados obligan a evaluar el coste-efectividad del tratamiento con I131 a dosis altas calculadas del hipertiroidismo por enfermedad de Graves, porque se demuestra una incidencia alta de hipotiroidismo.

METODOLOGIA

A.- Diseño

Estudio observacional descriptivo, realizado de forma retrospectiva, Se tomo información de expedientes con diagnóstico clínico y por laboratorio de hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow, detectados por primera vez, que acudieron a la consulta del servicio de Endocrinología del Hospital General que hayan recibieron tratamiento con I^{131} entre enero de 1999 y mayo de 2007.

Se registraron la edad, motivo de consulta, meses en remision, peso tiroideo, dosis de I^{131} , y niveles sericos de T_3 , T_4 y TSH pre y post tratamiento;

POBLACION Y MUESTRA

a) Criterios de inclusión

1.-Pacientes mayores de 18 a 70 años de edad, vistos en consulta externa en el servicio de endocrinología del Hospital General de México.

2.- Expediente clínico completo que se encontrara registrada la concentración sérica de T_4L/L , (tiroxina libre), T_3L y de TSH (hormona estimuladora del tiroides), pre y post aplicación de dosis de I^{131} que tuvieran mas de un año de seguimiento después de la primera dosis de I^{131} y atendidos siempre por el servicio de endocrinología del Hospital General de México.

b) Criterios de exclusión:

1.- Pacientes en los que no fuera posible el seguimiento por no acudir a sus citas de control.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La estadística fue realizada con programa SPSS Windows 11.0 se realizaron pruebas de distribución de las variables continuas y estadística parametrica para determinar las diferencias significativas entre los grados de bocio por

medio de la prueba t de student para variables continuas y la prueba de chi cuadrada para las variables categoricas. Se utilizó el coeficiente “r” de Pearson y “r” de Spearman para correlacionar el tamaño del bocio, la concentración de T4 sérica, TSH y la respuesta a la dosis calculada de I-131.

RESULTADOS

Las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con Bocio tratados con dosis altas de I 131.

VARIABLES analizadas y su posible relación con la eficacia de la dosis.

Distribución de los pacientes Fueron 4 hombres y 56 mujeres, edad 35.5 ± 10.42 años el tiempo de evolución, entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico fue de 16.1 meses.

Los pacientes fueron divididos en tres grupos tomando en cuenta el tamaño del bocio (tabla I), características de pacientes así como niveles de T4L y TSH sérica encontrados (I I).

Tabla I Tamaño del tiroides

Grado I	>30gr
Grado II	30-60gr.
Grado III	>60 gr.

Tratamiento previo con metimazol:

100% de los pacientes, dosis promedio (30mg/día)

Tabla II

	Bocio grado I	Bocio grado II	Bocio grado III
Num de pacientes	6	20	34
Fem	6	19	31
Masc	0	1	3
Dosis de I131	18.3+- .72	19.85 +_ .52	25.06+- .38
Evolución hacia hipotiroidismo	5.17 meses	4.35 meses	5.42 meses
TSH	0.04uU/ml	0.04uU/ml	0.03uU/ml
T4L	4.02ng/dL	4.10ng/dL	4.19ng/dL

La concentración sérica promedio de T4L para los 60 pacientes fue de 4.79ng/dL y TSH 0.03uU/ml dividido por grupos como se muestra (Tabla II).

Clasificados en conjunto por el tamaño del bocio y la concentración sérica de T4, los resultados fueron: T4L con bocio > 30 g; (4.02ng/dL) TSH (0.04uU/ml) con bocio de 40-60g t4L(4.19) TSH (0.04ng/dl) con bocio > 60 g. (3.9ng/dl) TSH (0.03uU/ml).

Se realizó análisis de correlación entre la dosis de yodo radiactivo 131 y el grado de bocio, se tomaron como variables el tamaño del bocio y las concentraciones de T4L y la TSH post tratamiento, no hubo diferencias el coeficiente r de Pearson y r de Spearman con un valor de p de 0.97 y 0.78 respectivamente para la TSH y 0.0618 y 0.45 para la T4.

No se pudo identificar factores pronósticos para discriminar a los pacientes con falla al tratamiento, los factores tomados en cuenta como la dosis de I131, el grado de bocio, el nivel pre tratamiento de T4L y TSH fueron poco precisos (concentraciones de T4 libre promedio a dosis calculada pretratamiento 4.79/l no confirieron un riesgo mayor de fallo del tratamiento así como concentraciones de TSH promedio 0.004 pretratamiento (p=0.26).

Evaluación de la función tiroidea a corto plazo

De los 60 pacientes tratados, 5 (8.3%) evolucionaron a eutiroidismo, 53 (88.3%) a hipotiroidismo y el hipertiroidismo persistió en 2 pacientes (3.4%).

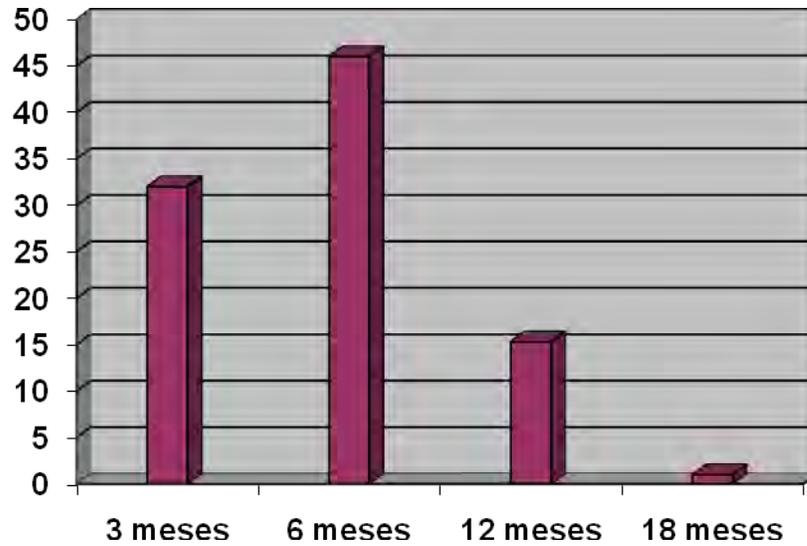
Tabla III

	3 meses	6 meses	>12 meses
Hipertiroidismo	2	0	1
Eutiroidismo	2	3	1
Hipotiroidismo	17	24	11

Frecuencia de hipotiroidismo

En los primeros 3 meses presentaron hipotiroidismo 11 pacientes (32 %) y 24 (46%) en los 3 meses siguientes y a los 12 meses de 8 (22%), en los 6 meses posteriores se incrementaron a 3 (5.2%) y en los 18 meses siguientes no se observaron nuevos casos con hipotiroidismo.

Figura 1.



Frecuencia de hipotiroidismo postratamiento en 3 años de evolución (n = 60).

DISCUSIONES Y CONCLUSIONES.

Al igual que otros autores se considera que el I-131 es el tratamiento de elección en este padecimiento, porque resuelve el hipertiroidismo y el bocio rápidamente; en este estudio fue en 6.54 meses promedio y en forma definitiva, esto no sucede con las drogas antitiroideas.

A la fecha persiste la controversia de la dosis que habrá de administrarse de I-131 en el tratamiento del BTD, las tasas de eficacia reportadas son de 50-53% con dosis fijas (20 -30 mCi), para llegar a la eficacia de 100%.

Cuando se utilizan dosis calculadas por el % de captación, el éxito es del 85-93%.

En el presente estudio no se demostró que la dosis calculada de I-131 por el tamaño del bocio y la concentración de T4 sea un indicador para valorar dosis a tratamiento.

El tratamiento del BTD con I-131 tiene muchas ventajas: fácil de aplicar, bajo costo, pocos efectos adversos, resuelve la tirotoxicosis y el bocio en forma definitiva. La mayoría de los pacientes desarrollan hipotiroidismo después del tratamiento, pero no se considera una complicación, sino una consecuencia.

En este estudio, 53 (88.3%), desarrollaron hipotiroidismo en los primeros meses y en el seguimiento a largo plazo (> 18meses) el % de los pacientes requirieron sustitución con hormonas tiroideas a diferentes dosis.

En México la “preferencia” general de los médicos es la de administrar estas dosis “fijas” de I-131. Algunos de quienes prefieren este método denominan al hipotiroidismo causado por el tratamiento con I-131 como “hipotiroidismo consecuencia del tratamiento con I-131”, para diferenciarlo subjetivamente de “hipotiroidismo temprano secundario al tratamiento con I-131”.

1) El control del hipertiroidismo se logra en un porcentaje significativamente mayor de casos, disminuyendo la necesidad de una segunda dosis terapéutica, lo que tiene claras ventajas clínicas y económicas.

2) Permite un control más rápido de la tirotoxicosis, lo que facilita el manejo de los pacientes a mediano plazo, evitando los riesgos de un hipertiroidismo prolongado, especialmente a nivel cardiovascular (arritmias, aumento de consumo de O₂ miocárdico) y óseo (pérdida de masa ósea). 3) El uso de dosis bajas con el objeto de lograr el eutiroidismo del paciente y evitar el hipotiroidismo no se justifica, ya que al término del seguimiento la tasa de hipotiroidismo definitivo en este grupo alcanza cifras del 88.3%. 4) La aparición más temprana del hipotiroidismo también facilita el diagnóstico precoz de este cuadro, aun en una etapa subclínica, lo que permite iniciar el tratamiento de sustitución antes de que se presenten síntomas derivados del hipotiroidismo y/o abandono del seguimiento.

Se concluye que el uso de I-131 en dosis altas util, seguro y efectivo en el tratamiento definitivo del hipertiroidismo, facilitando el diagnóstico y manejo del hipotiroidismo post-terapia, con una baja incidencia de complicaciones precoces y tardías asociadas

Si bien es cierto que la evolución natural del hipertiroidismo es el hipotiroidismo, pero se considera que las dosis de I-131 pueden y deberían optimizarse en cada paciente para tratar de lograr un estado eutiroidico más prolongado del que se logra con las dosis empíricas o fijas.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Lazaruz JH. Hyperthyroidism. Lancet 1997; 349: 339-43.
2. Singer P, Cooper D, Levy E. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. JAMA 1995; 273: 808-812.
4. Weetman AP. Graves' Disease. N Engl J Med 2000; 343:1236-1248.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2003;11(4):157-161
5. Davies TE, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Larsen, Kronenberg, Melmed, Polansky,. Williams. Textbook of Endocrinology, 11 Edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company 2007: 374-399.
6. Kendall TP. Investigation of thyrotoxicosis. Clin Endocrinol 1995; 42: 309-313.
7. Kaplan MM, Meier MD, Dworkin HJ. Treatment of Hyperthyroidism with Radiactive Iodine. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 205-223.
8. Kennedy J, Caro J. ABCs of hyperthyroidism. Geriatrics1996; 51: 26-33.
9. Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwing S, Rowe RC, Cowden EA. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 978-983.
10. Braga K, Walpert N, Burch HB, Solomon BL, Cooper DS. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine Treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial. Thyroid 2002; 12: 135-139.

11. Dunn J. Choice of therapy in young adults with hyperthyroidism of Graves' disease. *Ann Intern Med* 1984; 100: 891-893.
13. Berg G, Michanek A, Holmberg E, Nystrom E. Clinical outcome of radioiodine treatment of hyperthyroidism: a follow-up study. *J Intern Med* 1996; 239: 165-171.
14. Gómez N, Gómez J, Orti A. Transient hypothyroidism after Iodine-131 therapy for Graves disease. *J Nucl Med* 1995; 36: 1539-1542.
15. Utiger RD. The Thyroid: physiology, thyrotoxicosis, hypothyroidism and the metabolism. In: Felig P, Baxter J, Frohman D. *Endocrinology and metabolism*. Third edition. 1995: 465-484.
16. Peters H, Fischer C, Reiners C, Schleusener H. Treatment of Graves' hyperthyroidism with radioiodine: results of a prospective randomized study. *Thyroid* 1997; 7: 247-251.
17. Jarlov A, Hegedus L, Kristensen L, Nygaard B, Hansen J. calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol* 1995; 43: 325-329.
18. Wartofsky L. Radioiodine therapy for Graves' disease: case selection and restrictions recommended to patients in North America. *Thyroid* 1997; 7: 213-216.
19. Topping O, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine a prospective, randomized study. *Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2986-2993.
20. Tietgens S, Leinung M. Thyroid storm. *Clin Med North Am* 1995; 79: 169-184.

21. Franklyn JA. The Management of Hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1731-1738.
22. Mc Douggall. En: Grinspan FS. Enfermedades tiroideas. *Clin Med North Am Ed.* Interamericana McGraw Hill México, D.F. 1991: 88.
23. Alsanea O, Clark OH. Treatment of Graves' Disease: The Advantages of Surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 321-337.
24. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Age and Gender Predict the Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1038-1047.
25. Kaplan M, Meier D, Dworkin H. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 205-214.
28. Cooper DS. Radioiodine for hyperthyroidism. Where do we stand after 50 years? *JAMA* 1998; 280: 375-376.
29. Führer D, Holzapfel HP, Wonerow P, Scherbaum WA, Paschke R. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene and not in the Gs alpha protein gene in 31 toxic thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3885-3891.